FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Année 1962

THÈSE

n° 689

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

DIPLOME D'ETAT

PAR

NGUYEN Van Công

Né le 19 Janvier 1932 à Hue (Viêt-Nam)

Présentée et soutenue publiquement le :

LES SULFONES ET LES SULFAMIDES DANS LE TRAITEMENT DE MASSE DE LA LEPRE

Président : Mr. G. LAVIER, Professeur

EDITIONS A. G. E. M. P. — 8, RUE DANTE · PARIS-Ve

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Année 1962

THÈSE

n°

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

DIPLOME D'ETAT

PAR

NGUYEN Van Công

Né le 19 Janvier 1932 à Hue (Viêt-Nam)

Présentée et soutenue publiquement le :

LES SULFONES ET LES SULFAMIDES DANS LE TRAITEMENT DE MASSE DE LA LEPRE

Président : Mr. G. LAVIER, Professeur

EDITIONS A. G. E. M. P. — 8, RUE DANTE - PARIS-Ve

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

1-2-1962

PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. Alajouanine (T.), Aubin (A.), Bénard (H.), Bulliard (H.), Cadenat (F.), Chabrol (E.), Champy (C.), Debré (R.), Fey (B.), Gastinel (P.), Halphen (E.), Hazard (R.), Heuyer (G.), Lantuejoul (P.), Laroche (G.), Lévy-Solal (E.), Lian (C.), Mathieu (P.), Mocquot (P.), Mondor (H.), Monod (R.), Moreau (R.), Moulonguet (P.), Olivier (E.), Pasteur Vallery-Radot, Petit-Dutaillis (D), Quénu (J.), Richet (C.), Senèque (J.), Strohl (A.), Tanon (L.).

DOYEN . . . . . Léon BINET.
Membre de l'Institut

1er ASSESSEUR . . . . . Jean VERNE
2e ASSESSEUR . . . . . Gaston CORDIER

I. — PROFESSEURS

1° CHAIRES DE SCIENCES FONDAMENTALES

a) Professeurs titulaires :

	MM.
Anatomie	DELMAS (A.)
Anatomie pathologique	DELARUE (J.)
Anesthésiologie	BAUMANN (J.)
Biochimie médicale	JAYLE (M.-F.) / SCHAPIRA (G.)
Biologie appliquée à l'Education physique et aux Sports	CHAILLEY-BERT (P.)
Biologie médicale	FAUVERT (R.)
Cancérologie médicale et sociale	BERNARD (J.)
Embryologie	GIROUD (A.)
Histoire de la médecine et de la chirurgie (Lariboisière)	N...
Histologie	VERNE (J.)
Hygiène et médecine préventive	JOANNON (P.)
Médecine du Travail	DESOILLE (H.)
Médecine légale	PIEDELIÈVRE (R.)
Microbiologie (Bactériologie et virologie)	FASQUELLE (R.)
Parasitologie	GALLIARD (H.)
Pathologie chirurgicale	HUGUIER (J.)
Pathologie exotique	LAVIER (G.)
Pathologie expérimentale et comparée	MERKLEN (F.-P.)
Pathologie médicale	MILLIEZ (P.)
Pathologie respiratoire	TURIAF (J.)
Pathologie et thérapeutique générales	BOUDIN (G.)
Pharmacologie	CHEYMOL (J.)
Physiologie	BINET (L.) / BARGETON (D.)
Physiologie et pathologie obstétricale	LEPAGE (F.)
Physique médicale	DOGNON (A.) / DJOURNO (A.)
Radiologie médicale	DESGREZ (H.)
Technique chirurgicale et Chirurgie expérimentale	N...
Thérapeutique	CONTE (M.)

b) Professeurs à titre personnel :

Biochimie médicale	DESGREZ (P.) / POLONOVSKI (J.)
Biologie médicale	BOURLIÈRE (F.)
Embryologie	TUCHMANN (H.)
Hygiène et médecine préventive	DEPARIS (M.)
Parasitologie	BRUMPT (L.-C.)
Pathologie chirurgicale	LAURENCE (G.)
Pharmacologie	LÉVY (Mlle J.)
Physiologie	PARROT (J.)
Physique médicale	KELLERSHOHN (L.)

2° CHAIRES DE SCIENCES CLINIQUES

a) Professeurs titulaires :

		MM.
Clinique carcinologique chirurgicale (Necker)		REDON (H.)
Clinique cardiologique (Broussais)		MOUQUIN (M.)
Cliniques chirurgicales	Beaujon	LORTAT-JACOB (J.-L.)
	Cochin	LEGER (L.)
	Hôtel-Dieu	PATEL (J.)
	Pitié	CORDIER (G.)
	Saint-Antoine	GOSSET (J.)
	Salpêtrière	SICARD (A.)
	Tenon	OLIVIER (Cl.)
Clinique de chirurgie infantile et orthopédique (Enfants Malades)		FÈVRE (M.)
Clinique chirurgicale orthopédique et réparatrice (Cochin)		MERLE d'AUBIGNÉ (R.)
Clinique de chirurgie cardio-vasculaire (Broussais)		GAUDART d'ALLAINES (F. de)
Clinique de chirurgie pleuro-pulmonaire (Laennec)		MATHEY (J.)
Clinique endocrinologique (Pitié)		DECOURT (J.)
Clinique de Génétique médicale (Enfants-Malades)		LAMY (M.)
Clinique gynécologique (Broca)		FUNCK-BRENTANO (P.)
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques (Saint-Louis)		DEGOS (R.)
Clinique des maladies des Enfants (Enfants-Malades)		CATHALA (J.)
Clinique des maladies infectieuses (Claude-Bernard)		MOLLARET (P.)
Clinique des maladies mentales et de l'encéphale (Sainte-Anne)		DELAY (J.)
Cinique des maladies métaboliques (Necker)		HAMBURGER (J.)
Clinique des maladies du sang (Broussais)		MARCHAL (G.)
Clinique des maladies du système nerveux (Salpêtrière)		CASTAIGNE (P.)
Cliniques médicales	Boucicaut	LENÈGRE (J.)
	Broussais	SOULIÉ (P.)
	Cochin	JUSTIN-BESANÇON (L.)
	Cochin	BROUET (G.)
	Hôtel-Dieu	BARIÉTY (M.)
	Lariboisière	SÈZE (S. de)
	Pitié	DREYFUS (G.)
	Saint-Antoine	KOURILSKY (R.)
Clinique médicale d'hydrologie thérapeutique et climatologie (Bichat)		DEBRAY (C.)
Clinique médicale propédeutique (Broussais)		GENNES (L. de)
Clinique médico-sociale du diabète sucré et des maladies de la nutrition (Hôtel-Dieu)		DEROT (M.)
Clinique de neuro-chirurgie (Pitié)		DAVID (M.)
Clinique neurologique (Salpêtrière)		GARCIN (R.)
Cliniques obstétricales	Baudelocque	LACOMME (M.)
	Foch (Suresnes)	MERGER (R.)
Clinique obstétricale et gynécologique (Port-Royal)		VARANGOT (J.)
Clinique ophtalmologique (Hôtel-Dieu)		RENARD (G.)
Clinique oto-rhino-laryngologique (Lariboisière)		AUBRY (M.)
Clinique de pédiatrie et de puériculture (Saint-Vincent-de-Paul)		LELONG (M.)
Clinique de pédiatrie sociale (Enfants-Malades)		MARIE (J.)
Clinique de pneumo-phtisiologie (Laennec)		BERNARD (E.)
Clinique de neuro-psychiatrie infantile (Salpêtrière)		MICHAUX (L.)
Clinique de rhumatologie médicale et sociale (Cochin)		COSTE (F.)
Clinique stomatologique (Pitié)		DECHAUME (M.)
Clinique thérapeutique chirurgixale (Vaugirard)		ROUX (M.)
Clinique thérapeutique médicale (Saint-Antoine)		LEMAIRE (A.)
Clinique toxicologique		GAULTIER (M.)
Clinique traumatologique		PADOVANI (P.)
Séméiologie médicale		DOMART (A.)
Séméiologie et clinique chirurgicales		POILLEUX (F.)
Clinique urologique (Necker)		COUVELAIRE (R.)
Hygiène et clinique de la première enfance (Trousseau)		TURPIN (R.)

b) Professeurs à titre personnel :

Médecine	BOUR (H.)
	LHERMITTE (F.)
	PEQUIGNOT (H.)

II. — PROFESSEURS SANS CHAIRE, PROFESSEURS AGRÉGÉS ET MAITRES DE CONFÉRENCES - AGRÉGÉS

	MM.
Anatomie	CABROL (C.) COUINAUD (C.) GILLOT (C.) OLIVIER (G.)
Anatomie pathologique	GAUTHIER-VILLARS (Mlle P.) pr. s. ch. ABELANET (R.) BUSSER (F.) CHOMETTE (G.) GOUYGOU (Ch.), m. conf. NEZELOFF (Ch.) ORCEL (L.) PAILLAS (J.)
Anesthésiologie	KERN (E.) VOURC'H (G.)
Bactériologie	BARBIER (P.) CHRISTOL (D.) LE MINOR (L.) TOURNIER (P.)
Biochimie médicale	BADLIEU Et. m. conf. BOURILLON (R.) CARTIER (P.) DREYFUS (J.-Cl.) GONNARD (P.) KRUH (J.) JEROME (H.)
Biologie appliquée à l'Education Physique et aux Sports	PLAS (F.)
Carcinologie	BOIRON (M.) DENOIX (P.) MATHE (G.) SELIGMANN (M.)
Dermato-Syphiligraphie	CIVATTE (J.) DUPERRAT (B.)
Electro-Radiologie	LEDOUX-LEBARD (G.)
Hématologie	BESSIS (M.) BILSKI-PASQUIER (G.) DAUSSET (J.) DUHAMEL (G.)
Histologie	COUJARD (R.), pr. s. ch. MAROIS (M.) RACADOT (J.)
Hydrologie	BESANÇON (F.) CORNET (A.)
Hygiène	BOYER (J.) pr. s. ch. BLANCHER (G.) CORRE-HURST (Mme L.) SAPIN-JALOUSTRE (H.)
Maladies infectieuses	BASTIN (R.) DUPONT (V.)
Médecine légale	DERCBERT (L.), pr. s. ch. FOURNIER (E.) GUENIOT (M.) HADENGUE (A.)
Médecine du travail	ALBAHARY (C.)
Neuro-chirurgie	PERTUISET (B.)
Obstétrique	GRANJON (A.) HERVET (E.) LE LORIER (G.) LEVY (J.) MORIN (P.) MUSSET (R.) ROBEY (M.) SENEZE (J.) SUREAU (C.) THOYER-ROZAT (J.)
Ophtalmologie	BRÉGEAT (P.) DUBOIS (A.) SARAUX (H.)
Orthopédie	JUDET (R.) MEARY (R.) POSTEL (M.) RAMADIER (J.)
Oto-rhino-Laryngologie	DEBAIN (J.) PIALOUX (P.)
Parasitologie	GOLVAN (Y.) LAPIERRE (J.)
Pathologie chirurgicale	BARCAT (J.) BINET (J.-P.) CAUCHOIX (J.) CERBONNET (G.) CHATELIN (C.-L.) DUBOST (Ch.) DUBOST (Cl.) FAUREL (J.) FLABEAU (F.) GARBAY (M.) GARNIER (H.) (Cl. de) GAUDART-d'ALLAINES GERMAIN (A.) LATASTE (J.) LEVEQUE (B.) LOYGUE (J.) MERCADIER (M.) NATALI (J.) PELLERIN (D.) PERROTIN (J.) ROBERT (H.) THOMERET (G.)
Pathologie exotique	SCHNEIDER (J.)
Pathologie expérimentale	BENHAMOU (J.-P.) BERTHAUX (P.) BOIVIN (P.) CROSNIER (J.) HARTMANN (L.) LŒPER (J.) MAURICE (J.) MIKOL (Cl.) RICHET (G.)
Pathologie médicale	AUSSANNAIRE (M.) BOUVIER (J.) BOUVRAIN (Y.) BRICAIRE (H.) BRISSAUD (H.) BROCARD (H.) BUGE (A.) CATINAT (J.) CHRÉTIEN (J.) COBLENTZ (B.) CONTAMIN (F.) COURY (C.) ÉTIENNE (J.-P.) FREZAL (J.) FRITEL (D.) HENNEQUET (A.) HIMBERT (J.) HOUSSET (E.) LAROCHE (Cl.) LESOBRE (R.) MACREZ (C.) MOREAU (L.) NICK (J.) ROYER (P.) TOURNEUR (R.) WOLFROMM (R.)
Pédiatrie-Puériculture	JOSEPH (R.) LAFOURCADE (J.) LEPERCQ (G.) MANDE (R.) MOZZICONACCI (P.) POLONOVSKI (C.) ROSSIER (A.) VIALATTE (J.)

	MM.
Pharmacologie	BOISSIER (J.) LECHAT (P.)
Physiologie	BARRES (G.) DEJOURS (P.) DURAND (J.) GIRARD m. conf. HUGELIN (A.) SCHERRER (J.)
Physique médicale	CHANTEUR (J.) GOUGEROT (L.), m. conf. pr. s. ch. GREMY (F.) m. conf. MILHAUD (G.) PELLERIN (P.) ROUCAYROL (J.-Cl) TUBIANA(M.) m.conf.
Pneumo phtisiologie	KREIS (B.) MEYER (A.) RENAULT (P.)

	MM.
Psychiatrie	PICHOT (P.)
Psychiatrie infantile	DENIKER (P.) DUCHE (D.) FLAVIGNY (H.) LAPRESLE (J.)
Rhumatologie	DELBARRE (F.)
Stomatologie	CERNEA (P.) CHAPUT (Mme A.) m. c. agr. GRELLET (M.)
Thérapeutique	CHASSAGNE (P.) LAMOTTE (M.) MARCHE (J.)
Urologie	AUVERT (J.) MOULONGUET (A. QUENU (L.)

III. — PROFESSEURS SANS CHAIRE ET AGRÉGÉS CHARGÉS DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE à titre permanent.

	MM.
Anatomie	DEBEYRE (J,)
Clinique chirurgicale	ABOULKER (P.) AMFLINE (A), pr. s. ch. VERNE (J.-M.)
Clinique médicale	PERRAULT (M.) RAMBERT (P.) THIEFFRY (S.)
Clinique obstétricale	GRASSET (J.) MAYER (M.)

	MM.
Clinique ophtalmologique	DESVIGNES (P.) OFFRET (G.)
Clinique oto-rhino-laryngologique	MADURO (R.)
Clinique pédiatrique et puériculture	LAPLANE (R.)
Clinique psychiatrique	BARUK (H.)
Clinique urologique	KUSS (R.)

IV. — PROFESSEURS DÉTACHÉS DANS LES UNIVERSITÉS ÉTRANGÈRES

Bactériologie . . . . . HAUDUROY (P.) Pr. s. ch.

Pathologie chirurgicale . . . . . RUDLER (J.) Pr. s. ch.

V. - CHARGÉS DE COURS D'HYGIÈNE SCOLAIRE ET UNIVERSITAIRE

BOLTANSKI (E.)
LAUNAY (C.)

Secrétaire général de la Faculté . . . . . M. LENA (J.)

Secrétaire principal . . . . . Mlle CHAINTREUIL (G.)

Conservateur en Chef de la Bibliothèque .
Conservateur du Musée d'Histoire de la Médecine . . . . . M. le Docteur HAHN (A.)

Conservateur . . . . . Mlle DUMAITRE (P.)

Bibliothécaires . . . . . Mmes CONTET (J.), FORGET (F.), Mlles LAURENT (H.), LE NOIR (G.), QUIÉVREUX (E.)

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A ma bien-aimée ;

Melle TON-NU NHU-TAM

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41538128_0026

A mes chers Parents

En témoignage de ma profonde gratitude
pour l'aide qu'ils n'ont cessé de me
prodiguer généreusement tout au long
de mes études en France.

A mes Frères et soeurs,

A Mme TON THAT HUU

A Melles TON NU NHU-THUY

TON-NU NHU-HOA

A Monsieur TON-THAT-NAM

A tous mes amis

A Monsieur le Professeur G. LAVIER

Professeur de Pathologie exotique à
la Faculté de Médecine de Paris

Membre de l'Académie Nationale de Médecine

Officier de la Légion d'honneur

Qui nous a fait le grand honneur
d'accepter la présidence de cette
thèse.

Qu'il veuille bien trouver ici
l'expression de notre respectueuse
reconnaissance.

A Monsieur le Professeur J. SCHNEIDER

Professeur Agrégé à la Faculté de Médecine
de Paris

Qui a bien voulu nous inspirer le sujet de ce travail et nous a guidé dans son élaboration.

Qu'il veuille bien trouver ici l'expression de notre profonde reconnaissance et de notre respectueux attachement.

A nos Maîtres de la Faculté de Médecine

et des Hôpitaux de Paris

En remerciement de l'enseignement
qu'il nous ont donné.

A Monsieur le Docteur Edmond DOREMIEUX

Médecin des Hôpitaux Psychiatriques
Expert près des Tribunaux

Chevalier de l'Ordre de la Santé Publique

Médaille d'honneur des Epidémies

En remerciement de l'aimable accueil qu'il nous a réservé dans son service et des conseils judicieux qu'il nous a donnés.

P L A N

I - INTRODUCTION

II - RAPPEL CLINIQUE DE LA LEPRE

III - RAPPEL THERAPEUTIQUE

IV - SULFONES ET SULFONES "RETARD"

A - Rappel historique

B - Pharmacologie

1) Constitution chimique
2) Mode d'action
3) Toxicité
4) Tolérance
   a) tolérance générale
   b) tolérance locale

C - D.D.S. per os

D - D.D.S. "retard". Suspension dans le chaulmoograte d'éthyle

1) Sulfonémie
2) Etude clinique
3) Tolérance
4) Résultats

V - SULFONES EN SUSPENSION EN EAU PHYSIOLOGIQUE GELOSEE

VI - SULFONES EN SUSPENSION EN C.M.C.

A - Etude expérimentale chez l'animal

B - Etude chez le lépreux

1) Activité "retard" de la DDS en suspension en CMC et en suspension gélosée
2) Etude chez le lépreux en injection bimensuelles et mensuelles.

   a) Suspension en CMC- Injections bimensuelles
   b) Suspension en CMC. Injections mensuelles.

C - Conclusion

VII - RAPPEL THERAPEUTIQUE SULFAMIDEE DE LA LEPRE

A - Paramino-phényl-sulfamide

B - Sulfathiazol et ses dérivés

VIII - LA SULFAMETHOXYPYRIDAZINE

A - Constitution chimique

B - Toxicité

C - Administration per os. Circulation dans l'organisme

IX - ETUDE DU TRAITEMENT DE LA LEPRE PAR LA SULFAMETHOXYPYRIDAZINE

A - Voie orale

B - La Sulfaméthoxypyridazine et l'Acétyl-sulfaméthoxypyridazine en injection.

1) Etude de la Sulfamidémie :
- suspension sulfaméthoxypyridazine
- suspension d'Acétylsulfaméthoxypyridazine

2) Résultats thérapeutiques

C - Essai récent d'injections mensuelles d'acétylsulfaméthoxy-pyridazine

X - SCHEMA DU TRAITEMENT DE LA LEPRE PAR LA SULFAMETHOXYPYRIDAZINE et l'ACETYLSULFAMETHOXYPYRIDAZINE

XI - CONCLUSION

I - I N T R O D U C T I O N

Jusqu'ici, la lutte contre la lèpre au Viêt-Nam comme dans plusieurs autres pays, a été poursuivie suivant la conception ancienne de la ségrégation.

Certes, beaucoup a été fait :

Le traitement sulfoné a été appliqué dans les léproseries et les hopitaux, les dispensaires ont été créés, des résultats tangibles ont été obtenus, notamment à Saïgon-Cholon, mais il est difficile d'imposer un traitement continu et persévérant à tous les malades.

Beaucoup de malades continuent à se cacher dans leur famille et constituent une source de contagion.

D'un autre côté, le personnel médical se désintéresse plus ou moins de la lèpre dont l'endémie fait partie des grands problèmes de la médecine de masse.

Le nombre de lépreux dans le monde est très élevé (plusieurs millions d'individus) et les possibilités d'hospitalisation très restreintes, aussi les traitements qui nécessitent une administration quotidienne de médicaments ne peuvent-ils être réservés qu'à une très faible minorité, par ailleurs, il est difficile de pouvoir confier une provision de médicaments destinés à être fractionnés par les malades.

Pour toutes ces raisons les médicaments "retard" paraissent nécessaires dans une campagne de masse antihansénienne.

Les suspensions de Diamino-diphényl-sulfone (D.D.S.) dans le chaulmoograte d'éthyle, 1,25 gr. de D.D.S. dans 5 ml de chaulmoograte d'éthyle, en injections bimensuelles utilisées depuis plusieurs années, ont donné de bons résultats dans les campagnes de masse en Afrique.

L'étude récente de la suspension de D.D.S. avec le Carboxy--méthyl-cellulose (C.M.C.) succédané stable de la gélose, marque un net progrès.

Récemment un autre médicament la Sulfaméthoxypyridazine et ses formes "retard" ont donné d'excellents résultats.

Nous avons adopté le plan suivant pour notre travail :

Après un rappel des formes cliniques et du traitement de la lèpre, nous nous proposons d'étudier les essais effectués et les résultats obtenus,

- d'une part, par la Diamino-diphényl-sulfone et ses formes "retard", surtout avec les suspensions en C.M.C.

- d'autre part, par la Sulfaméthoxypyridazine et surtout par ses formes "retard",

dans le traitement de la lèpre.

Nous essaierons ensuite d'établir un schéma général de la conduite du traitement, surtout du traitement de masse de la lèpre.

Nous disons toute notre gratitude à Monsieur le Professeur Schneider pour les facilités qu'il nous a faites, son aide précieux et ses conseils éclairés ont été un appoint sérieux pour la réalisation de ce travail.

II - R A P P E L C L I N I Q U E

Dans ce rappel clinique nous nous référons à la classification du Congrès International de la Lèpre tenu à la Havane en 1948.

Il existe deux types principaux de lèpre :

- la lèpre du type lépromateux (L)
- la lèpre du type tuberculoïde (T)

auxquels on doit ajouter un type intermédiaire ou indifférencié (I).

A - Lèpre lépromateuse

C'est la forme la plus évolutive et la plus contagieuse de la lèpre. Elle peut survenir d'emblée, mais souvent elle est secondaire à une forme indéterminée, plus rarement à une forme tuberculoïde. Cliniquement les lésions lépromateuses forment habituellement des nodules saillants plus ou moins volumineux de couleur saumonnée, rouge cuivrée, ou brun-fauve, lisse de consistance ferme. Parfois les lésions sont étalées en placard, peu saillantes, lisses bosselées ou même infiltrant la peau d'une façon diffuse. Les lésions de la lèpre lépromateuse sont moins bien limitées que celles de la lèpre tuberculoïde. Les lépromes siègent électivement à la face et aux oreilles. Ils peuvent confluer, donnant un aspect très particulier au visage. Le cuir chevelu est habituellement épargné. Sur les membres, on observe également des nodules isolés ou agminés, et des infiltrations diffuses. La peau est sèche et les membres infé-

rieurs ont souvent un aspect pachydermique. Cette forme peut s'accompagner comme les autres d'atteinte des nerfs périphériques. Les nerfs peuvent être hypertrophiés (cubital surtout, mais aussi sciatique poplité externe et divers rameaux nerveux cutanés superficiels etc...)

L'évolution est chronique, entrecoupée de poussées aiguës, fébriles et éruptives, souvent arthralgiques avec bacillémie. C'est la "réaction lépreuse" au cours de laquelle les éléments cutanés peuvent devenir turgescents évoquant l'aspect de l'érythème noueux. Les lépromes peuvent s'ulcérer. La lèpre lépromateuse associe très souvent aux lésions cutanées des lésions muqueuses, des lésions oculaires, des adénopathies, d'une atteinte testiculaire, et des lésions de tous les viscères de l'organisme, ces lésions souvent méconnues peuvent être parfois dépistées par une ponction-biopsie, ce qui est le cas de l'atteinte hépatique.

Lésions histologiques :

Elles sont constituées par des infiltrats homogènes, composées en majorité de grandes cellules macrophagiques (cellules de Virchow) disposées électivement autour des glandes sudoripares et des nerfs. D'une façon absolument constante, les infiltrats fourmillent de bacilles de Hansen disposées en globi.

Réaction Mitsuda :

L'intradermo-réaction à la lépromine est négative dans tous les cas. Le retour à la positivité à la suite d'un traitement est un bon signe pronostique; mais il est exceptionnel.

Présence de bacille de Hansen :

La présence de bacille de Hansen dans le mucus nasal est dans une

proportion de 75 à 85 p. 100 des cas, dans les biopsies cutanées dans les mêmes proportions au moins.

B - Lèpre tuberculoïde :

Elle constitue une forme très particulière, peu évolutive, peu ou pas contagieuse, peu bactérienne. Bien qu'elle puisse évoluer vers le type lépromateux, elle conserve habituellement durant toute son évolution le type tuberculoïde, de pronostic relativement bénin.

Sa symptômatologie cutanée est également polymorphe, réalisant des aspects maculeux, lichénoïde, érythémato-papuleux, sarcoïdiques, nodulaires, Souvent ce sont des lésions saillantes, rose-violacées, très bien limitées, à surface régulière et lisse, fermes et infiltrées.

Suivant l'épaisseur de l'infiltrat et de l'importance de la saillie, on distingue une forme mineure et une forme majeure. Un des caractères de la lèpre tuberculoïde est la fréquence de troubles de la sensibilité et d'une hypertrophie des nerfs. Elle s'accompagne beaucoup plus rarement d'autres localisations graves de la lèpre. Schématiquement, elle s'oppose à la lèpre lépromateuse par :

- sa structure histologique réalisant l'aspect d'une follicule tuberculoïde avec couronne lymphocytaire. Il n'y a pas de grandes cellules macrophagiques de Virchow. Les bacilles sont rares ou absents.

- l'absence habituelle de bacilles dans le mucus nasal.

- l'intradermo-réaction à la lépromine est positive (seule a de la valeur, une réaction tardive (réaction Mitsuda), à lire après quatre semaines, qu'il faut savoir distinguer de la réaction précoce (réaction de Fernan-

dez) dont l'interprétation est discutable.

C - Lèpre indéterminée :

Le type indéterminé serait une transformation de la lèpre tuberculoïde majeure. Il se traduit par des lésions saillantes, parfois assez mal limitées. Les bacilles sont toujours présents dans l'infiltrat cutané, souvent très nombreux mais sans formation de globi. Dans le nez, les bacilles sont présents dans 35 p. 100 des cas. La réaction de Mitsuda reste négative ou dans quelques cas, faiblement positive.

Dans certains cas (forme Border-Line de Wade) les lésions sont très proches de celles des formes lépromateuses.

Ce type se transforme souvent en lèpre lépromateuse.

°

° °

Dans toutes les formes de la lèpre, on peut observer de graves troubles trophiques qui siègent à la face (atteinte des os du nez) aux membres :

- soit sous forme de maux perforants,

- soit d'ostéite localisée ou étendue, cause de mutilations souvent sévères et irréversibles.

III - R A P P E L T H E R A P E U T I Q U E

A - Huile de Chaulmoogra.

De très longue date les médecins hindous ont employé l'huile de Chaulmoogra. Celle-ci ou ses dérivés employés sous forme d'huile ont été pendant longtemps les seuls médicaments actifs et jusqu'à ces toutes dernières années, les chaulmoogriques (dérivés du Chaulmoogra ou du gorli) ont constitué la seule arme utilisable pour les léprologues. Les chaulmogriques, lorsqu'ils étaient administrés à des doses adéquates et pendant des périodes suffisamment longues, avaient permis d'obtenir de très grandes améliorations voire de nombreuses guérisons. L'inconvénient majeur des chaulmoogriques était dû au fait qu'il fallait les injecter par voie intraveineuse ou par voie intramusculaire et répéter ces injections au moins deux ou trois fois par semaine pendant des années.

B - Streptomycine.

La streptomycine fut essayée dans la lèpre, mais elle ne donna guère de résultats satisfaisants.

C - P.A.S.

Le P.A.S. fut essayé également dans la lèpre, mais ne montra pas d'action remarquable. En outre, l'administration prolongée de P.A.S. n'était

pas sans inconvénient.

D - Thiosemicarbazone.

On l'utilise surtout dans les formes sulfono-résistantes, ou en association avec les sulfones.

E - Sulfones.

Objet d'un chapitre particulier.

F - Sulfamides.

Objet d'un chapitre particulier.

IV - SULFONES et SULFONES "RETARD"

A - Rappel historique.

Inauguré en 1941 par Faget (de CARVILLE- U.S.A.) le traitement de la lèpre par les Sulfones, a depuis fait l'objet, un peu partout, de nombreuses recherches. Divers dérivés de Sulfone ont été étudiés, il ressort de ces recherches que c'est le Diamino-diphényl-sulfone ou Sulfone-mère qui est le principe actif de la sulfonothérapie.

Découverte en 1908 par FROMM et WITTMAN, elle demeurera longtemps sans usage thérapeutique et c'est seulement en 1938 que FOURNEAU, TREFOUEL et Mme TREFOUEL, NITTI et BOVET en France, BUTTLE et ses collaborateurs en Angleterre mirent simultanément en évidence, pour la première fois, ses remarquables propriétés antibactériennes, en adoptant comme test d'efficacité l'infection streptococcique expérimentale de la souris. Un an plus tard N. RIST révélait son action antituberculeuse in vitro et in vivo.

Les premiers essais cliniques concernant l'utilisation de la Diamino-phényl-sulfone dans la lèpre datent de 1949 (B. COCHRANE, H. FLOCH et P. DESTOMBES).

Depuis, ils sont alliés en se multipliant (R. CHAUSSINAND, L. LAVIRON, L. LAURENT, J. SCHNEIDER, J. RAYROUX et J. LOWE, etc...) et leurs conclusions

toutes nettement favorables, autorisent désormais à considérer la Diamino-diphényl-sulfone comme une des armes les plus efficaces dont on puisse actuellement disposer en matière de Chimiothérapie antilépreuse.

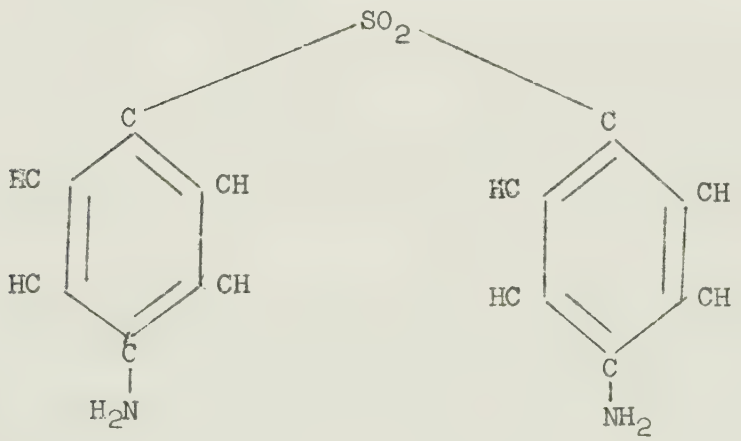
Ce corps offre, en outre, quant à sa tolérance par l'organisme l'avantage de disposer d'une large marge de sécurité.

B - Pharmacologie

1) - Constitution chimique :

La Diamino-diphényl-sulfone est encore désignée sous les appellations "Diaphényl-sulfone" et de "Sulfone-mère". On la nomme aussi par D.D.S. en abréviation.

Sa formule développée est la suivante :



Poids moléculaire = 248,30

2) - Mode d'action :

Il est admis aujourd'hui que le mode d'action de la Diamino-diphényl-

sulfone s'apparente à celui des sulfamides et que ses effets sont de nature bactériostatique et non bactéricide. La Sulfone-mère provoque dans les tissus lépromateux des modifications bactériologiques et histologiques suivantes : les bacilles diminuent progressivement de nombre dans la peau et les muqueuses et se transforment d'abord en bacilles granuleux, puis en granulations acido-résistantes isolées. L'histologie des lésions lépromateuses traitées par la Sulfone-mère se ramène au type de la "lésion lépromateuse en régression" de RATH de SOUZA et ALAYON.

3) - Toxicité

Le taux de D.D.S. toléré par le lapin et le cobaye est de l'ordre de 4 mg. pour 100 ml de sérum sanguin. Chez l'homme il se situe entre 0,50 mg et 1 mg.

4) - Tolérance :

a) - tolérance générale :

La D.D.S. est généralement bien tolérée par l'organisme. On observe parfois au début du traitement de la pâleur ou un certain degré de cyanose, mais ces phénomènes sont sans gravité et disparaissent ultérieusement.

Des nausées et des vomissements peuvent survenir en cas d'administration per os si l'on augmente trop rapidement les doses. Il convient alors d'interrompre la médication pendant quelques jours et de la reprendre à une dose plus faible.

L'anémie, la moins rare des complications de la thérapeutique sulfonée, apparaît, en général, vers la fin de la troisième semaine du traitement.

Mais, l'action anémiante de la DDS est peu importante et passagère; l'anémie, d'ailleurs, est facilement combattue par un apport de Protoxalate de fer.

Néanmoins, des examens hématologiques doivent être régulièrement effectués chez les malades en traitement (numération globulaire, taux d'hémoglobine, formules leucocytaires).

En ce qui concerne l'administration parentérale LAVIRON, LAURET, et SCHNEIDER signalent qu'avec les doses qu'ils ont employées au cours de leurs essais avec les suspensions de DDS, ils n'ont pas observé de perturbations sanguines.

Les réactions lépreuses rencontrées au début du traitement sont moins fréquentes lorsque la DDS est injectée et non absorbée par voie buccale. Très souvent, elles seront évitées en suivant une posologie lentement progressive, adaptée à chaque cas particulier.

b) - tolérance locale :

Certains malades accusent parfois une sensation locale douloureuse persistant de 24 à 48 heures, après injection de Diamino-diphényl-sulfone en suspension dans le Chaulmoograte d'éthyle, mais sans présenter d'induration ou de nodules au niveau des lieux d'injection.

C - D.D.S. per os

Pour atteindre la sulfonémie efficace de 2 à 3 mg pour 1000, il faut administrer per or 100 à 200 mg par jour de Sulfone-mère.

Cette posologie ne peut être atteinte que progressivement en débu-

tant par exemple par 40 mg par jour la première semaine et en augmentant la dose quotidienne de 40 mg toutes les semaines de façon à atteindre 200 mg la cinquième semaine.

Le traitement devant être poursuivi pendant des années est entrecoupée de pauses : un jour par semaine, ou une semaine par mois.

Si ce mode de traitement quotidien convient en milieu hospitalier ou en léproserie, il ne peut pas être employé dans une campagne de masse.

D - D.D.S. "retard" (suspensions dans le Chaulmoograte d'éthyle)

En France, les premières recherches furent l'oeuvre de J. SCHNEIDER et de Mlle RAYROUX qui, en Octobre 1949 étudièrent la concentration sanguine et l'élimination urinaire de diverses sulfones en suspension dans les liquides huileux, injectées par voie musculaire.

1) - Sulfonémie :

Dans un premier temps les auteurs ont effectué une série de dosages de sulfones dans le sang des malades traités depuis plusieurs mois, soit par la Diamino-diphényl-sulfone, soit par le Diphénylpropylamino-diphényl-sulfone-Tétrasulfonate de Sodium (Cimédone, Sulfétrone).

Les résultats de ces dosages ont montré que la DDS administrée à la dose moyenne de 100 mg per os provoquait chez les malades une sulfonémie moyenne de 2 mg par litre et chez les malades traités par la Cimédone à la dose moyenne de 2,50 g par jour, la sulfonémie moyenne exprimée en DDS était de 2,5 mg par litre.

Cette sulfonémie de 2 mg à 2,5 mg par litre exprimée en DDS s'était

révélée active sur le plan clinique.

Les auteurs ont donc proposé de maintenir une sulfonémie comparable par des injections espacées de sulfone en suspension huileuse. Dans ce but, ils ont utilisé des suspensions à 25 % de DDS ou de Cinédone, d'une part dans l'huile d'arachide, d'autre part dans le chaulmoograte d'éthyle.

Les résultats de ces recherches ont été les suivants :

- que ce soit en suspension en huile d'arachide ou en Chaulmoograte d'éthyle, la Cimédone s'élimine très rapidement alors que la DDS a une élimination extrêmement prolongée.

- l'action "retard" de suspension de DDS en Chaulmoograte d'éthyle est nettement supérieure à celle des suspensions de DDS en huile d'arachide.

- la suspension Sulfone-chaulmoograte d'éthyle à la dose de 1,25 g en injection bi-mensuelle a une élimination lente, une absorption régulière. Les limites extrêmes de sulfonémies trouvées étaient comprises entre 1 mg et 5 mg pour 1000 ml.

2) - Etude clinique :

Cette étude a été faite à l'Institut de Marchoux de Bamako par L. LAVIRON, L. LAURET et J. SCHNEIDER en 1950. Les malades traités ont reçu, tous les quinze jours, une injection intramusculaire d'une ampoule contenant 1,25 g de DDS en suspension dans 5 cc de Chaulmoograte d'éthyle. Pour les enfants, la dose employée est de 1 cc de cette suspension par 10 kg. de poids corporel.

Pendant les premiers mois,le traitement est poursuivi régulièrement, puis ultérieurement le traitement est arrêté un mois tous les trois mois.

3) - Tolérance :

La plupart des malades accusent une sensation douloureuse locale qui persiste pendant 24 h. à 48 heures après chaque injection et, dans quelques cas l'injection a été suivie d'une réaction fébrile. On n'a pas observé, chez les malades dont certains étaient traités depuis un an, d'induration ou de nodules persistants aux lieux d'injection.

Au point de vue général, la tolérance a été excellente.

4) - Résultats :

Les résultats obtenus chez les 35 malades traités depuis plus de 6 mois :

- 25 lépromateux,
- 9 tuberculoïdes,
- 1 indéterminé,

sont les suivants :

Tous les malades lépromateux ont été améliorés, sauf un malade intolérant aux sulfones pour lequel le traitement a été interrompu. Sur 9 formes tuberculoïdes, 5 ont été nettement améliorées, 2 ne l'ont été que légèrement et 2 autres sont restées stationnaires. C'est un fait que l'on observe souvent au cours de la thérapeutique sulfonée des formes tuberculoïdes.

Le début de l'amélioration apparaît après trois mois de traitement, c'est-à-dire après six injections (soit une dose totale de 7,50 g de DDS et de 30 cc de Chaulmoograte d'éthyle).

Les principaux signes d'amélioration constatés sont les suivants : l'affaissement des lépromes, la cicatrisation des ulcères, la récupération de la

forme musculaire, la régression plus ou moins marquée des troubles de la sensibilité, la disparition ou l'atténuation des douleurs névritiques, de l'hyperesthésie, des taches, l'amélioration de la rhinite lépreuse.

Sept malades sur 35 ont présenté des réactions lépreuses, mais ces réactions lépreuses étaient passagères et n'ont pas empêché la poursuite du traitement.

Au point de vue bactériologique les auteurs ont constaté une diminution appréciable du nombre de bacilles de Hansen dans plusieurs cas et surtout des modifications morphologiques de ces bacilles.

EN CONCLUSION

Le principal intérêt de ces suspensions est de permettre d'obtenir des résultats thérapeutiques équivalents à ceux observés avec l'administration quotidienne de Sulfone par voie buccale, en pratiquant un minimum d'injection. Cette méthode permet donc d'atteindre un grand nombre de malades avec un personnel restreint d'où son grand intérêt dans le traitement de masse de la lèpre.

V - SULFONE EN SUSPENSION

DANS L'EAU PHYSIOLOGIQUE GELOSEE

Les suspensions de Sulfone dans l'eau physiologique gélosée ont été étudiées en 1951 par H. FLOCH, A. LECUILLER et P. DESTOMBES.

Ces auteurs ont comparé les différents résultats obtenus avec les suspensions gélosées à celles des autres suspensions.

Les principales suspensions utilisées par ces auteurs ont été les suivantes :

- DDS en eau physiologique (1,20 g par ampoule de 10 cc)
- DDS en eau physiologique gélosée à 1,25 pour 1000 (1,20 g par ampoule de 10cc)
- DDS en huile d'arachide (1,20 g par ampoule de 10 cc)
- DDS en Chaulmoograte d'éthyle (1,25 par ampoule de 5 cc)

Ces différentes suspensions ont été injectées une fois par semaine aux malades. Des dosages ont été faits tous les jours pendant une semaine.

De ces recherches il ressort que :

- Ce sont les suspensions de DDS en Chaulmoograte d'éthyle et les suspensions de DDS en eau physiologique gélosée qui donnent à l'aide d'une injection

par semaine, une sulfonémie ayant une valeur satisfaisante et variant assez peu.

- C'est avec la suspension de DDS en eau gélosée qu'on obtient la meilleure action "retard".

Si dans cette étude les auteurs ont montré la supériorité des suspensions de DDS en eau physiologique gélosée en ce qui concerne l'action "retard" ils n'ont pas mis l'accent sur certains côtés défavorables que présentent ces suspensions dans le traitement de masse de la lèpre.

En effet, une étude récente (1957) sur les différentes actions "retard" des suspensions de DDS en chaulmoograte d'éthyle et en eau physiologique gélosée, faite à l'Institut Marchoux de Bamako a montré les points suivants :

- Si l'on observe une action plus prolongée et une sulfonémie active (à partir de 1 mg par litre et mieux, de 2 à 3 mg par litre) plus durable pour les suspensions en eau gélosée, on voit par contre, que les courbes de sulfonémie obtenues avec le Chaulmoograte d'éthyle sont beaucoup plus régulières. Car les variations individuelles sont très importantes dans le cas des suspensions gélosées.

- En outre, l'étude de la conservation a montré que les suspensions gélosées dans le sérum physiologique a tendance à floculer, ce qui provoque l'obstruction des aiguilles au moment de l'injection.

Ces côtés défavorables des suspensions de DDS en eau physiologique gélosée limitent leur utilisation dans le traitement de masse de la lèpre. Aussi SCHNEIDER, JARDIN, JONCHERE, RAUD, TATE, PRIOLET et CHAVANNE ont-ils cherché à remplacer la gélose par un agent suspensif plus purifié : la Carboxyméthylcellulose sodique (C.M.C.)

VI - SULFONE EN SUSPENSION EN C.M.C.

(carboxyméthylcellulose sodique, succédané stable de la gélose)

Nous rapportons ici les étapes successives de l'étude de ces suspensions.

A - Etude expérimentale chez l'animal.

Cette recherche a été effectuée sur le lapin en utilisant une suspension de DDS à 20 - 25 % à la dose de 125 mg/kg injectée par voie intramusculaire.

Cette étude a consistée à comparer les résultats obtenus en utilisant divers milieux de mise en suspensions. Les différentes suspensions utilisées par les auteurs ont été les suivantes :

- suspensions de DDS en chaulmoograte d'éthyle,
- suspensions de DDS en eau gélosée à 2 °/$_{oo}$
- suspensions de DDS en milieux aqueux additionnées de 2 °/$_{oo}$ de Carboxyméthylcellulose sodique.

Des résultats suivants ont été obtenus :

- les suspensions en Chaulmoograte d'éthyle se sont accompagnées d'une sulfonémie très élevée après l'injection, leur élimination est rapide et, après quelques jours, les taux sanguins de DDS sont relativement faibles.

- Les suspensions en eau gélosée à 2 p. 1000 ne produisent pas de clocher sulfonémique important aussitôt après l'injection, elles évitent ainsi l'élimination d'une forte quantité de produit au cours des premiers jours. Le taux de Sulfone se maintient moyennement élevé pendant un temps assez prolongé,

- Les suspensions de DDS en milieu aqueux additionné de 2 p. 1000 de CMC ont permis d'obtenir, chez le lapin, le maintien pendant une assez longue durée, d'un taux optimum de Sulfone dans le sang, tout en évitant des taux excessifs qui ne sont peut être pas sans danger.

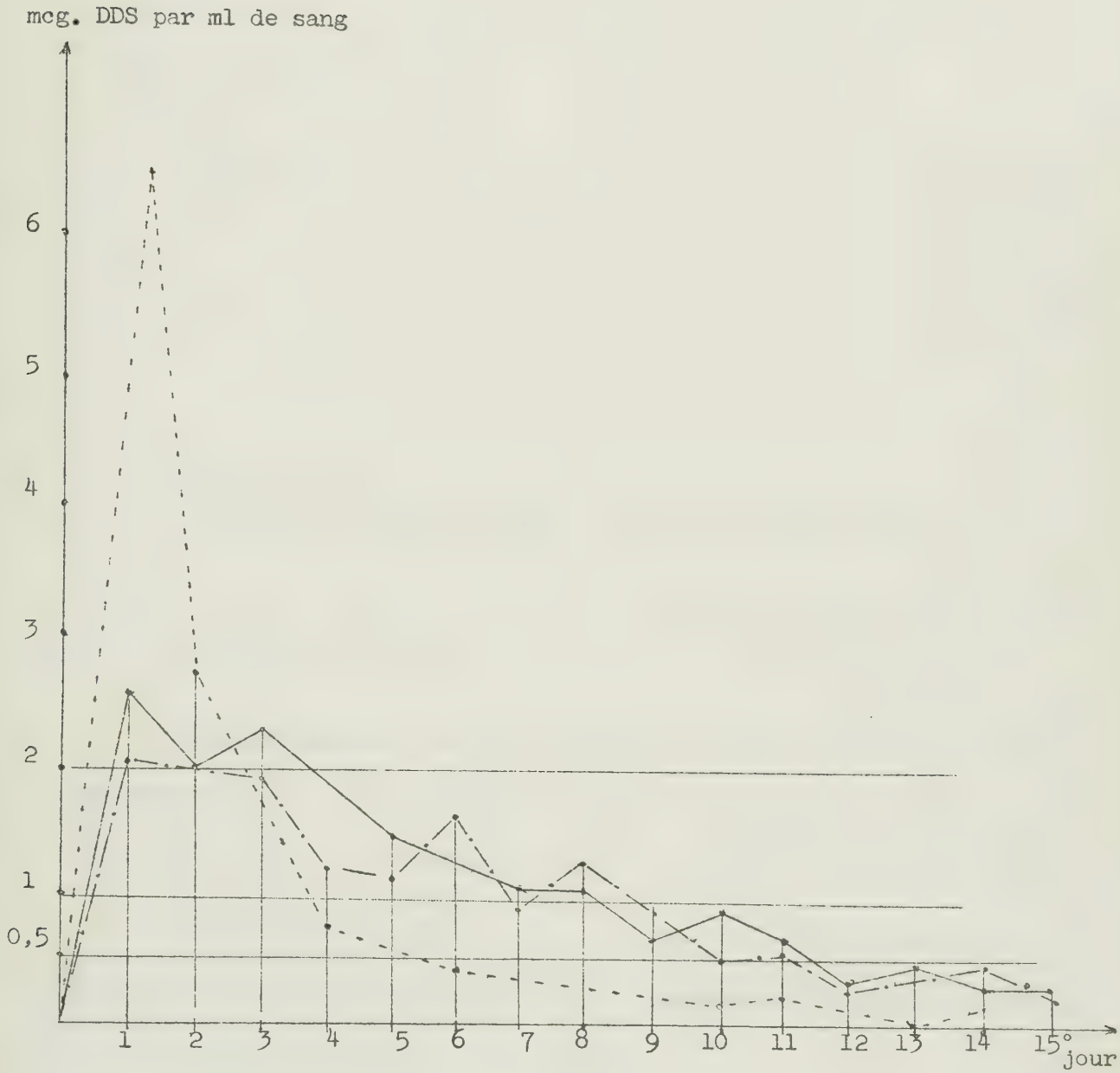
On trouve ci-dessous les courbes représentant les sulfonémies observées dans le temps avec trois types principaux d'excépients :

- chaulmoograte d'éthyle,
- gélose à 2 p. 1000
- CMC à 2 p. 100 0

(Chaque courbe représente la moyenne d'essais effectués sur plusieurs animaux)

(voir page 21)

Sulfonémie chez le lapin. Rôle des véhicules.



-------- Chaulmoograte d'éthyle

———— Carboxyméthylcellulose-Solution 2 p. 1000

-.-.-.-. Eau gélosée à 2 p. 1000

Les résultats de ces essais chez l'animal :

L'étude comparative, chez le lapin, de diverses suspensions de DDS a conduit à donner la préférence aux suspensions homogènes de DDS en eau additionnée de 2 p. 1000 de CMC.

C'est avec ces suspensions que SCHNEIDER, JARDIN, JONCHERE, RAUD, TATE, PRIOLET et CHAVANNE ont obtenu le meilleur maintien pendant un temps appréciable (15 jours environ) d'un taux correct de sulfonémie. Ce sont, d'autre part ces suspensions en CMC qui semblent les mieux tolérés par les muscles du lapin.

B - Etude chez le lépreux :

1 - Activité "retard" de la DDS en suspension dans le CMC :

L'activité "retard" de la DDS en suspension dans le CMC a été étudiée, chez le lépreux, en comparaison avec celle des suspensions gélosées.

- Cinq malades, de poids sensiblement voisin, recurent une injection intramusculaire de 5 ml de suspension de CMC contenant 1 g de DDS. Les injections furent bien tolérées, peu douloureuses, le produit s'injectant facilement

- Cinq autres malades reçurent 5 ml de suspensions physiologiques gélosées contenant également 1 g de DDS; les cristaux de DDS étant semblables à ceux de la suspension CMC (5 à 15 microns).

Les résultats obtenus ont été les suivants : les sulfonuries ont varié selon les individus à peu près de la même façon dans chaque série. Que ce soit en suspension gélosée ou en CMC, l'élimination urinaire de DDS a été moins forte qu'avec le chaulmoograte d'éthyle. Ceci explique que le taux sanguin est de-

meuré plus élevé.

- Avec les suspensions gélosées (1g pour 5 ml) aucune sulfonémie supérieure à 5 mg par litre n'a été enregistrée. Le maximum est situé entre le 3è et le 5è jour de l'injection. Les sulfonémies sont bien étalées, la disparition de la DDS du sang a lieu entre le 19è et le 24è jour. Le taux de la sulfonémie considéré comme "actif" (au moins 1 mg par litre) est conservé pendant presque 15 jours.

- Avec les suspensions CMC (1g pour 5 ml) on obtient une sulfonémie qui s'échelonne entre 2,3 mg et 6,4 mg au 4è jour contre 1,5 mg et 5 mg pour la suspension gélosée. La sulfonémie parait monter ici à un taux légèrement plus élevé par rapport à la suspension gélosée, mais se maintient aussi moins longtemps, car au 19è jour, les 5 malades n'ont pratiquement plus de sulfones dans le sang. Mais le taux de la sulfonémie considéré comme "actif" est encore ici conservé pendant presque 15 jours.

Dans l'ensemble on peut considérer que l'effet "retard" de la CMC se rapproche de celui de la gélose.

2 - Etude chez le lépreux en injections bimensuelles et mensuelles :

a) Suspensions en CMC (1,25 g de DDS pour 5 ml)

Injections bimensuelles :

La dose de 1,25 g a été choisie parce qu'elle a été utilisée depuis plusieurs années en traitement de masse en Afrique en suspension dans le chaulmoograte d'éthyle.

Chaque malade (6 sujets) recevait la dose de 1,25 g. de DDS en suspen-

sion en CMC depuis deux mois lorsque ces dosages ont été pratiqués.

Les injections sont bien tolérées, peu douloureuses.

A la différence des injections uniques, on remarque ici que la sulfonémie a parfois tendance à monter seulement dans la deuxième semaine qui suit l'injection. Aucune sulfonémie trouvée n'a dépassé 6 mg. par litre, ce qui est, en principe, au dessous du taux qui provoque les réactions lépreuses répétées chez le lépromateux.

Les maxima de sulfonémie trouvés varient d'un malade à l'autre, le sommet des courbes de sulfonémie allant du 6è au 14è jour, alors qu'après injection unique, ils s'observent vers le 4è jour.

On peut dans l'ensemble, considérer ces résultats comme excellents et prévoir l'emploi de cette suspension bimensuelle dans n'importe quelle forme de lèpre.

b) - suspensions en CMC (2 g de DDS pour 5 ml, 2 g. de DDS pour 10 ml)

Injections mensuelles :

Les suspensions de 2 g pour 5 ml n'est pas utilisable en thérapeutique de masse, car elles sont beaucoup trop concentrées en DDS et de ce fait elles sont trop visqueuses et s'injectent difficilement.

Douze malades (6 pour chaque suspension) chez lesquels la sulfonémie a été déterminée, étaient déjà soumis au rythme mensuel depuis deux mois. On observe ici comme dans les cas de suspension en gélose ou en chaulmoograte d'éthyle que le taux sanguin de DDS est fort irrégulier. Dans un cas, par exem-

ple, la sulfonémie a été insuffisante dès le 10è jour. Dans un autre cas, elle demeurait "active" jusqu'au 22è jour. Sur 20 malades examinés, 18 ne présentaient plus de traces de DDS au 30è jour.

C - En Conclusion :

- Les suspensions CMC ont un effet "retard" comparable à celui des suspensions gélosées et supérieur à celui des suspensions chaulmoogriques.

- Les suspensions CMC sont bien tolérées, et leur conservation est très satisfaisante dans la pratique courante en pays tropical. Elles peuvent donc remplacer les suspensions en chaulmoograte d'éthyle pour les injections bimensuelles.

- Les suspensions de CMC peuvent également être employées en injections mensuelles, à la dose de 2 g. pour 10 ml, mais avec certaines restrictions suivantes :

- soit pour un traitement d'entretien,
- soit pour traiter les malades très éloignés des centres et où tout autre rythme de traitement ne peut être appliqué.

VII - RAPEL HISTORIQUE DE LA THERAPEUTIQUE SULFAMIDEE DE LA LEPRE

A - Paraaminophényl-sulfamide :

Les premières tentatives ont été faites avec le 1162 F par Chorine en France en 1942. Trois ans plus tard, en 1945, l'emploi du 1162 F dans le traitement de la lèpre fut définitivement abandonné avec Flandin qui écrit : "La sulfamidothérapie prolongée aggrave l'état lépreux. Cette aggravation peut se manifester par :

-" la réapparition des bacilles de Hansen, si le malade est déjà blanchi,

- "la survenue de poussées fébriles, de complications tuberculeuses,
- "la réactivation d'anciennes lésions lépreuses,
- "l'apparition de nouveaux foyers ou
- "une septicémie lépreuse aigue".

B - Sulfathiazol et ses dérivés :

Le sulfathiazol est actif et il semble que le dérivé cinnamylidénique donne des résultats plus rapides que le dérivé sodé. Le sulfathiazol paraît plus efficace que les chaulmoogriques dans les formes lépromateuses, car les résultats obtenus dans le même temps, sont plus rapides et plus importants.

En particulier, l'action sur les bacilles est plus rapide qu'avec les dérivés du chaulmoogra.

Cependant avec le dérivé cinnamylidénique du Sulfathiazol, il faut attendre plus de 4 à 5 mois pour obtenir les premiers symptômes d'amélioration. D'autre part, il s'agit d'un produit utilisable seulement par voie intra-veineuse et s'éliminant très rapidement, ce qui nécessite la répétition très fréquente des injections.

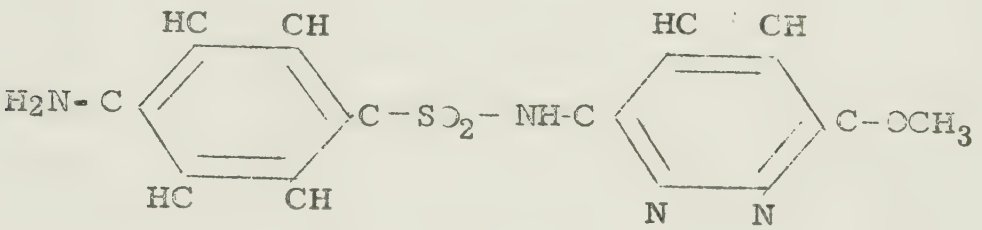
Tous ces arguments s'opposent à l'utilisation pratique du Sulfathiazol dans les traitements de "masse" de la lèpre et justifient la recherche d'un médicament ayant une plus longue durée d'action.

Ce n'est que onze ans plus tard, en 1956 que la découverte de la Sulfaméthoxypyridazine permettait de reprendre les essais thérapeutiques de la lèpre par un sulfamide.

VIII - LA SULFAMETHOXYPYRIDAZINE(+) OU SULFAMETHOPYRAZINE

A - Constitution chimique.

La Sulfaméthoxypyridazine est le p-amincbenzènesulfamido-3-méthoxy-6- pyridazine. Sa formule développée est la suivante :



La Sulfaméthoxypyridazine est connue aussi sous le nom de SULTIRENE (Spécia) de KYNEX (Laderle). Poids moléculaire : 280,30.

Il se présente sous l'aspect d'une poudre cristalline, de couleur très légèrement jaunâtre, inodore, dont le point de fusion est de 181 - 182 °C. Il est pratiquement insoluble dans l'eau, le chloroforme, l'éther, le benzène, soluble dans l'éthanol (1 g dans 200 ml environ) le méthane et l'acétone (1 g dans 50 ml), très soluble dans le Diméthylformamide (1 g. dans 1 ml).

B - Toxicité .

La toxicité aigüe de ce sulfamide a été étudiée chez la souris. Selon

(+) - Sulfaméthoxypyridazine = Dénomination Internationale
- Sulfaméthopyrazine = Dénomination Française.

que le produit est administré par voie sous-cutanée ou buccale, les doses léthales 50 % calculées par kg de poids corporel, sont respectivement de 1g et de 2,2o g. La dose léthale, par voie intraveineuse après injection unique est comprise entre 1g et 2 g par kg.

C - Administration per os. Circulation dans l'organisme

Il est absorbé en totalité par le tractus gastro-intestinal et donne une sulfamidémie rapidement élevée et persistante.

C'est ainsi que chez l'homme, après injection d'une dose unique de 1 g on obtient des sulfamidémies moyennes (en mg par litre) de :

- 34 mg à la 1ère heure,
- 55 - 3ème heure
- 36 - 12ème heure
- 29 - 18è heure
- 17 - 36è heure.

L'excrétion urinaire de la Sulfaméthoxypyridazine s'effectue selon un rythme très lent. Chez l'homme, après administration d'une dose unique de 0,50 g on retrouve dans l'urine :

- le premier jour 30 % de la dose ingérée
- Le 2ème - 24 % - -
- le 3ème - 15 % - -
- le 4è - 11 % - -
- le 5è - 10 % - -

Ce qui donne un pourcentage d'élimination cumulée de :

- 30 % le 1er jour

- 54 % le 2eme jour,
- 69 % le 3ème jour
- 80 % le 4ème jour
- 90 % le 5ème jour.

L'étude de l'excrétion rénale fait enfin apparaître une remarquable solubilité de ce sulfamide dans les urines. En effet, l'administration au chien des doses cinq à dix fois supérieures aux doses thérapeutiques ne provoque pas de cristallurie, bien que la teneur des urines en sulfamide soit alors très élevée.

IX - ETUDE DU TRAITEMENT DE LA LEPRE PAR LA SULFAMETHOXYPYRIDAZINE

A - Voie orale :

En 1958, la constatation fortuite de l'activité antituberculeuse de la Sulfaméthoxypyridazine a incité SCHNEIDER, LANGUILLON, CLARY, PICART et BOISSAN à entreprendre son étude dans la lèpre.

Dans un premier temps, les auteurs ont essayé de préciser et d'utiliser au mieux l'action retard obtenue après administration par voie orale de comprimés dosés à 0,250 g.

Le but était de maintenir dans le sang circulant des malades une sulfamidémie moyenne constante d'environ 30 mg par litre de sang. A la fin d'une première série d'essais sur dix malades; ces auteurs ont adopté la posologie qui leur a paru la meilleure, celle-ci comportant l'administration, en une seule prise, d'une dose de 0,750 g un jour sur deux.

Ce mode d'administration permet, en effet, d'obtenir une sulfamidémie satisfaisante : le chiffre moyen pour dix malades étant 40 mg/l de sulfamidémie libre, 24 heures après la prise et 25 mg/l 48 heures après la prise, soit une sulfamidémie moyenne de 32 mg/l pendant la période de 48 heures.

Cette sulfamidémie de 32 mg/l avait coïncidé, chez les dix malades, avec une action thérapeutique réelle.

Cette posologie - 0,750 g tous les deux jours - a été adoptée pour le traitement des différentes formes de la lèpre.

Les résultats thérapeutiques obtenus ont été les suivants :

- Lèpre tuberculoïde :

- 25 malades atteints de lèpre tuberculoïde ont reçu une dose de 0,75 g toutes les 48 heures.

Le début du traitement s'échelonne entre le 10 mars 1958 et le 10 mars 1959. Dès le troisième mois du traitement, l'amélioration clinique est déjà manifeste, chez la plupart des malades. A la date du 30 mai 1960, 16 malades parmi les 25 traités, ne présentaient plus le moindre symptôme cutané de lèpre. Parallèlement à la disparition des symptômes cutanés, on a observé une régression des troubles neurologiques, une réapparition de la sensibilité, une diminution du volume des troncs nerveux hypertrophiés, une régression du steppage.

Les 9 autres malades, dont certains sont traités depuis un an seulement, sont tous très améliorés et en voie de guérison.

Au total, après un recul d'observation d'un an pour certains malades de plus de deux ans pour d'autres, on peut affirmer que la Sulfaméthoxypyridazine a une remarquable activité thérapeutique dans les formes tuberculoïdes de la lèpre.

En comparaison avec le traitement sulfoné ou avec les autres thérapeutiques antilépreuses actuellement utilisées, on remarque ici que l'amélioration

puis la guérison des symptômes cliniques ont été obtenues dans les délais les plus courts.

- Lèpre lépromateuse :

- 21 malades atteints de lèpre lépromateuse ont reçu une dose de 0,750 g de sulfaméthoxypyridazine toutes les 48 heures.

3 de ces malades ont présenté des réactions lépreuses, mais celles-ci paraissent moins fréquentes qu'au cours des traitements sulfonés, et de plus ces réactions lépreuses n'ont pas nécessité l'interruption du traitement.

Ces réactions lépreuses ont été observées au 4è mois du traitement chez le premier malade, au 3è mois chez le second malade et chez le 3è malade on a observé deux réactions lépreuses, l'une au 4è mois, l'autre au 11è mois du traitement.

Chez cez 21 malades, 2 sont morts en cours de traitement, l'un après un an, l'autre au 9è mois, mais dans les deux cas il s'agissait des malades en très mauvais état général (cachectiques, grabataires) dès avant le début du traitement.

Pour les 19 autres malades, les résultats du traitement ont été dans l'ensemble satisfaisants. Le début de l'amélioration se manifeste à partir du 4è mois de traitement, et l'amélioration devient évidente en moins d'un an.

On note une amélioration notable des symptômes cutanés et muqueux, en même temps une raréfaction des bacilles dans la peau et dans le mucus nasal.

On a noté chez un des malades, la disparition des bacilles de Hansen, tant

dans le mucus nasal que dans la peau après 10 mois de traitement seulement.

Cette disparition de bacilles de Hansen, tant dans le mucus nasal que dans la peau, a été vérifiée à plusieurs reprises chez ce malade durant la seconde année du traitement.

Mais c'était un cas exceptionnel. Car, si la disparition des bacilles de Hansen du mucus nasal est assez fréquente, la disparition des bacilles de la peau est très rare. En effet, très souvent on retrouve les bacilles dans la peau lors des examens de contrôle même si les premiers examens ont été négatifs.

Dans l'ensemble la lèpre lépromateuse réagit moins vite et moins régulièrement au traitement par la Sulfaméthoxypyridazine que la lèpre tuberculoïde. Néanmoins, les résultats obtenus ici sont comparables à ceux de la thérapeutique sulfonée.

- Lèpre indéterminée :

- 5 malades atteints de lèpre indéterminée ont reçu 0,750 g. de médicament tous les deux jours. 4 de ces malades ont été guéris cliniquement après 6 mois de traitement pour l'un d'entre eux, après un an à un an et demi pour les autres.

On a constaté chez 2 malades une positivation de la réaction de Mitsuda vers le 9è mois du traitement.

Le 5è cas est un échec : il s'agit d'un enfant de dix ans chez lequel aucune amélioration n'a été observée après un an de traitement.

Dans l'ensemble la tolérance clinique a été absolument remarquable, on n'a pas constaté le moindre symptôme d'intolérance digestive, cutanée ou autre au cours du traitement des différentes formes de la lèpre.

Parallèlement à cette tolérance clinique, il n'y a pas eu de répercussions notables de la thérapeutique sur les grandes fonctions organiques:

- Fonctions urinaires : pas d'anomalie au cours des examens cliniques et cytologiques des urines et des dosages d'urée sanguine.

- Fonctions hépatiques : pas de perturbation des épreuves fonctionnelles du foie (réaction de Gros, de Mac Lagan, etc...)

- Fonction hématopoïétiques : il n'y a eu ni anémie, ni leucopénie, ni modification de la formule leucocytaire.

Ainsi, les caractéristiques essentielles qui ressortent de cette étude sont :

- l'excellente activité du médicament, particulièrement nette dans les formes tuberculoïdes,

- sa remarquable tolérance, tant clinique que biologique,

- la posologie la meilleure consiste à administrer tous les deux jours, par voie buccale, 0,750 g de Sulfaméthoxypyridazine (3 comprimés à 0,250 g).

- Autres essais :

Un essai récent (1961) de traitement de la lèpre par la Sulfaméthoxypyridazine sur 30 malades lépromateux (malades viêtnamiens et chinois) a été fait au Sud Viêt-Nam par F. LITALIEN, P. HARTER, Melle TRAN THI KIM MONG DON et Melle NGUYEN THI LAU.

Ces auteurs ont pu enregistrer des résultats satisfaisants. Cependant, si la tolérance biologique du produit fut parfaite, son pouvoir réactogène n'était pas nul.

Ces essais ont confirmé que la posologie la meilleure consiste à administrer tous les deux jours par voie buccale 0,750 g. de Sulfaméthoxypyridazine (3 comprimés à 0,750 g.). Cette posologie amène une négativité du mucus nasal dans un délai moyen de six mois et demi environ. Trois malades seulement sur trente ont été négativés après 12 à 14 mois de traitement.

Après LITALIEN aussi, la Sulfaméthoxypyridazine semble avoir donné des résultats sensiblement supérieurs à ceux obtenus avec les Sulfones, en ce qui concerne la rapidité de régression des lésions et la négativité du mucus nasal.

B - La Sulfaméthoxypyridazine et l'Acéthyl-sulfaméthoxypyridazine en injection.

Le mode d'administration per os de la Sulfaméthoxypyridazine, toutes les 48 heures, n'est pas praticables dans le traitement de masse de la lèpre. Aussi SCHNEIDER, LANGUILLON, CLARY, BOISSAN et PICART ont-ils cherché à administrer le médicament sur un rythme plus espacé et pour cela, ils en ont fait préparer des suspensions insolubles pour injections intramusculaires.

Ces auteurs ont employé deux types de suspensions aqueuses insolubles :

- une suspension à 25 % de Sulfaméthoxypyridazine,

- une suspension à 23 % de l'Acétyl-sulfaméthoxypyridazine.

1°) Etude de la Sulfamidémie :

La sulfamidémie fut étudiée après l'injection unique d'une dose de médicament puis au cours du traitement.

Suspensions de Sulfaméthoxypyridazine :

Les essais ont commencé le 18 avril 1959. Sur 10 malades dont :

- 4 atteints de lèpre tuberculoïde,
- 5 atteints de lèpre lépromateuse,
- 1 de lèpre indéterminée.

Chaque malade a reçu une dose de 2,50 g de Sulfaméthoxypyridazine soit de 10 ml de suspension à 25 %.

Dès les deux premiers jours, suivant l'injection, la sulfamidémie libre atteignait ou dépassait 40 mg par litre, mais très rapidement (dès le 3è jour) la sulfamidémie commençait à baisser et à la fin de la première semaine la sulfamidémie était très faible chez la plupart des malades. Au douzième jour, le médicament était retrouvé à une dose infime ou avait même disparu du sang.

En répétant les injections sur le rythme hebdomadaire, l'étude de la sulfamidémie a montré qu'il n'y avait pas d'accumulation du produit et que vers la fin de la première semaine, le taux de sulfamide libre retrouvé dans le sang était nettement insuffisant.

Les auteurs ont ensuite essayé des doses plus fortes (5 à 7 g. de produit), mais ici encore, la sulfamidémie descendait en moins d'une semaine à un niveau très insuffisant.

Ces résultats n'ont pas permis donc l'utilisation des suspensions de Sulfaméthoxypyridazine sur le rythme bimensuel qui est déjà peu espacé en matière de traitement de masse.

Suspensions d'Acétyl-sulfaméthoxypyridazine

10 malades ont reçu, une fois par semaine, 10 ml de la suspension à 23 % de l'acétyl-sulfaméthoxypyridazine soit une dose de 2 g de Sulfaméthoxypyridazine.

A la différence des suspensions de Sulfaméthoxypyridazine, les suspensions d'Acétyl-sulfaméthoxypyridazine ne donnaient pas d'élévation initiale importante de la sulfamidémie.

Ce fut vers le 3è jour seulement après l'injection que la sulfamidémie atteignait son maximum (entre 10 et 15 mg par litre), puis ce taux était maintenu de façon assez constante chez certains malades jusqu'au 15è jour après l'injection.

Cette sulfamidémie stable, bien étalée, était cependant un peu faible, c'est pourquoi, dans un deuxième temps, les auteurs ont utilisé une dose de 4 g de cette suspension en espaçant les injections de 15 jours.

Les résultats enregistrés ont été extrêmement satisfaisants. Car, ces suspensions, sans provoquer l'élévation initiale importante de la sulfamidémie, donne une sulfamidémie stable (20 à 25 mg par litre) pendant toute la période de 15 jours.

Ainsi, l'Acétyl-sulfaméthoxypyridazine est-elle la forme qui répond le mieux au but proposé. Les prévisions de ces études biologiques sont confirmées d'ailleurs par les essais cliniques.

2 - Résultats thérapeutiques :

SCHNEIDER, LANGUILLON,CLARY, BOISSAN et PICART ont traité dans un

premier temps dix malades atteints de lèpre :

- dont 5 tuberculoïdes,
- 4 lépromateux,
- et 1 indéterminé.

Ces malades ont reçu pendant un mois et demi des injections intramusculaires d'Acétyl-sulfaméthoxypyridazine à la dose de 2 g une fois par semaine, puis pendant onze mois une injection de 4 g deux fois par mois lorsque l'étude de la sulfamidémie a autorisé l'espacement des doses.

Les résultats ont été les suivants :

- deux des formes tuberculoïdes ont été cliniquement guéries, les trois autres considérablement améliorées, en voie de guérison.

- Le malade atteint de la lèpre indéterminée a été cliniquement guéri.

- Les quatres malades lépromateux ont été tous améliorés. Une négativation bactériologique du mucus nasal a été enregistrée chez l'un d'entre eux, chez un autre une négativation bactériologique à la fois du mucus nasal et de la peau a été observée. Chez les deux autres malades on a constaté une diminution du nombre de bacilles, tant dans le peau que dans le mucus nasal.

Ces résultats encourageants ont amené les auteurs à étendre le champ de leurs recherches et vingt autres malades ont été mis en traitement dans les mêmes conditions.

Dix d'entre eux (8 formes tuberculoïdes et 2 formes lépromateuses) ont été ainsi traités pendant six mois avec des résultats extrêmement satisfaisants. Là encore, les formes tuberculoïdes ont réagi plus rapidement que les formes lépromateuses.

Le traitement a été bien toléré, une fois de plus, ces auteurs ont relevé la rareté des réactions lépreuses. Un seul lépromateux sur les dix traités a présenté une réaction lépreuse et au deuxième mois du traitement, cette réaction n'a pas empêché la poursuite du traitement.

C - Essai récent d'injections mensuelles d'acétyl-sulfaméthoxypyridazine :

Dans le but d'espacer plus encore les injections de médicaments, SCHNEIDER, LANGUILLON, CLARY, PICART et BOISSAN ont tenté de traiter certains malades, une fois par mois avec une dose injectable de 7,50 g d'acétyl-sulfaméthoxypyridazine.

Onze malades ont reçu, une fois par mois une dose de 7,50 g d'acétyl-sulfaméthoxypyridazine. Cette dose est administrée en une fois mais en raison de l'importance du volume du liquide injecté, la moitié est injectée dans la région fessière droite, l'autre moitié dans la région fessière gauche.

Huit de ces malades (5 formes tuberculoïdes et 3 formes lépromateuses) sont ainsi traités depuis Novembre 1959, les trois autres depuis Janvier 1960 seulement. On enregistre une très nette amélioration de l'état de ces malades après six mois de traitement pour les huit premiers malades et quatre mois pour les trois derniers malades.

X - SCHEMA DU TRAITEMENT DE LA LEPRE PAR LA SULFAMETHOXYPIRIDAZINE ET L'ACETYLSULFAMETHOXYPYRIDAZINE

I - Per os :

La posologie la meilleure consiste à administrer tous les deux jours 0,750 g de Sulfaméthoxypyridazine (3 comprimés à 0,250 g).

II - Intramusculaire :

a) Injections hebdomadaires :

. 10 ml de suspension de l'Acétyl sulfaméthoxypyridazine à 23 % soit 2 g de sulfaméthoxypyridazine.

b) - Injections bimensuelles :

. 20 ml de suspension de l'Acétyl sulfaméthoxypyridazine à 23 %, soit 4 g de Sulfaméthoxypyridazine.

c) Injections mensuelles :

. 30 à 40 ml de suspension de l'Acétyl sulfaméthoxypyridazine à 23 % soit de 6 à 8 g de sulfaméthoxypyridazine.

C O N C L U S I O N

A - Sulfones et Sulfones "retard";

1°) L'emploi de la DDS sous forme d'injections espacées répond dans nombre de cas aux besoins de la lutte contre la lèpre dans certains pays comme l'Afrique tropicale.

2°) Des suspensions "retard" dans le chaulmoograte d'éthyle ont été utilisées en injections bimensuelles en raison de 1,25 g de DDS dans 5 ml de chaulmoograte d'éthyle tous les 15 jours avec succès en traitement de brousse en Afrique.

3°) Le soluté physiologique contenant 2 % de CMC (carboxyméthylcellulose succédané stable de la gélose) constitue le meilleur milieu actuellement utilisable pour la mise en suspension de la DDS destinée à être employée sous forme d'injection "retard".

4°) Les suspensions CMC ont un effet "retard"supérieur à celui des suspensions chaulmoogriques et comparable à celui des suspensions gélosées. De plus les suspensions CMC sont bien tolérées et leur conservation paraît nettement plus satisfaisante que celle des suspensions gélosées dans la pratique courante en pays tropical, aussi peuvent-elles remplacer les suspensions en chaulmoograte d'éthyle pour les injections bimensuelles (1,25 g de DDS)

5°) Les suspensions CMC peuvent être employées en injections mensuelles à la dose de 2 g de DDS pour 10 ml avec certaines restrictions, soit pour un traitement d'entretien, soit pour traiter les malades trés éloignés des centres et où tout autre rythme de traitement ne peut être appliqué.

B - Sulfaméthoxypyridazine et Acétyl-sulfaméthoxypyridazine :

Après deux ans et demi d'essai de traitement de la lèpre, par la Sulfaméthoxypyridazine, on a pu vérifier que, au cours du traitement prolongé et continu ce médicament est bien toléré par l'organisme et surtout lorsqu'il est administré à une dose adéquate, c'est-à-dire une dose qui permet de maintenir dans le sang une sulfamidémie stable voisine de 25 à 30 mg par litre, est un des meilleurs médicaments de la lèpre.

Ce médicament est actif sur les trois formes cliniques de la lèpre. Mais il est particulièrement remarquable par son activité sur les formes tuberculoïdes. Les résultats obtenus par la Sulfaméthoxypyridazine sur les formes tuberculoïdes de la lèpre sont supérieurs à ceux des autres médicaments utilisés jusqu'à présent dans le traitement de la lèpre.

. Le mode d'administration le plus simple consiste à faire prendre, tous les deux jours, par voie orale 0,750 g. de sulfaméthoxypyridazine sous forme de comprimés.

. Des suspensions aqueuses insolubles d'Acétyl sulfaméthoxypyridazine injectées par voie intramusculaire à la dose de 4 g deux fois par mois, permettant d'obtenir une sulfamidémie valable, stable et constante, pendant toute la durée qui sépare les deux injections. Cette méthode thérapeutique peut être utilisée dans le traitement de masse de la lèpre, dans les mêmes conditions que le

sont actuellement les suspensions de Sulfones.

. Enfin les suepsnsions de l'Acétyl sulfaméthoxypyridazine améliorent la technique du traitement de masse en permettant d'espacer encore ces injections et d'en arriver au rythme mensuel d'administration du produit.

Injections mensuelles : dose de 30 à 40 ml de suspensions d'Acétyl sulfaméthoxypyridazine, soit de 6 à 8 g du produit exprimé en Sulfaméthoxypyridazine.

Ce mode de traitement est poursuivi pour vérifier plus amplement les résultats cliniques.

La mise au point de ces médicaments "retard" :

- Sulfones en suspension en CMC
- Suspensions d'Acétyl sulfaméthoxypyridazine, permettent d'envisager un succès plus grand dans les campagnes de masse antihansénienne.

Dans notre pays, au Viêt-Nam où le nombre des lépreux est très élevé (50,000 malades) et où le nombre de malades en Haut-Plateaux, régions difficilement accessibles, atteint la proportion de 13 p. 1000 habitants.

Ces nouveaux médicaments "retard", suspension en CMC, suspension "retard" d'Acétyl sulfaméthoxypyridazine permettent d'envisager avec efficacité une campagne de masse antihansénienne.

Vu, le Président de Thèse :
Professeur G. LAVIER

Vu, le Doyen de la Faculté
Professeur L. BINET

Vu, et permis d'imprimer
Le Recteur de l'Académie de Paris

J. ROCHE

BIBLIOGRAPHIE

BASSET — Etat actuel du traitement de la lèpre. Semaine des Hôpitaux, 76, 14 Nov. 1952, p.3064

BASSET, R. CARMAIN, Mme BASSET & Coll. — Traitement des formes de début de la lèpre par le 7522 R (Sultirène) Bulletin Société de Médecine Afrique noire de Ligue française 1960

CHAUSSINAND — La lèpre. 2è édition. Expansion scientifique française.

CHAUSSINAND — Aspect actuel du problème thérapeutique de la lèpre. Bulletin de la Société Path. exotique 44-1951, p.1958.

CHORINE — Traitement de la lèpre par le paramino-phényl-sulfamide. Bulletin Ac. de Médecine 1942, 126, 152-154

CHORINE — Action thérapeutique du paramino-phényl-sulfamide et de l'acétamide employés soit séparément soit associés dans la lèpre. Bulletin Soc. Path. exotique. Aout 1945, n° 7,8, pp. 188-195

FAGET G.H. — Chemotherapy of Leprosy. Intern. J. Leprosy 1947 15,7,14

FLOCH H et DESTOMBES P — Traitement de la lèpre par les "Sulfones-mères". Intern. J. Leprosy, 1949, 17, 367-377

FLOCH H, DENIEL H et DESTOMBES P - Concentration sanguine et élimination urinaire de la Diaminodiphénylsulfone "Sulfone-mère" chez le lépreux. Bull. Soc. Path. exot. 1950, 43, 162-168

FLOCH A, LECUILLER A — Administration massive hebdomadaire de la Sulfone-mère par voie buccale dans le traitement de la lèpre. Thérapie 1951, 6-4, p. 342

FLOCH H, LECUILLER A et DESTOMBES - L'emploi de la Diaminodiphénylsulfone en suspension dans divers véhicules pour le traitement de la lèpre. Bull. Soc. Path. exot. 1951,44, .522-526

LANGUILLON J, CARAYON A — Action favorable de la Sulfaméthopyrazine sur les névrites tuberculeuses aiguës.
Algérie Médicale 1961, 65-5, p.421

LANGUILLON J, CLARY J et PICART P - Etude de la Sulfamidémie obtenue après administration espacée de la Sulfaméthopyrazine dans le but de préciser la posologie optimum dans le traitement de la lèpre.
Médecine Tropicale 1960, 20-5, p.565 - 588

LAURET P, LAVIRON P, KERBASTARD P et JARDIN Cl - Intérêt de la Chimiothérapie retard dans la lutte antihansénienne.
Inter. J. Leprosy, 1956, 2, 138, 144

LAVIRON — Les médicaments antilépreux. Le traitement de la lèpre dans une campagne de masse.
Maroc Médical, 1957, 390, p.1097

LAVIRON, LAURET, JARDIN, — Contribution à l'étude de la Chimiothérapie retard dans la lutte antilépreuse en Afrique Occidentale française. Les suspensions de Diaminodiphénylsulfone en injections bimensuelles.
Bull. Soc. Path. exot. 1954, 47, 127-139

LAVIRON, LAURET, SCHNEIDER — Traitement de la lèpre par des injections espacées de DDS dans le chaulmoograte d'éthyle.
Bull. path. Exot. T.44; n° 5 - 6, 1951, p.285-289

LITALIEN, HARTER F, Mlle Trinh thi Kim, Mlle Nguyên thi Lâu.
Essai de traitement de la lèpre lépromateuse par la Sulfaméthopyrazine.
Bull. Soc. Path. exot. 1961, 54-2, p.219-231

ROLLIN, PELBOIS et PET — Aspects cliniques et thérapeutiques de la lèpre.
Maroc Médical, 317, 1951, p.843-849

SCHNEIDER, LANGUILLON, CLARY. Traitement de la lèpre par un nouveau sulfamide : La Sulfaméthopyrazine. Premiers résultats.
Bull. Soc. Path. exot. 1959, 52, 1, p.47-52

SCHNEIDER J; LANGUILLON J, CLARY J - Traitement de la lèpre par la Sulfaméthopyrazine employée par voie orale et sous forme de suspensions injectables.
IIè note, Bull. Soc. Path. exot. Mars 1960

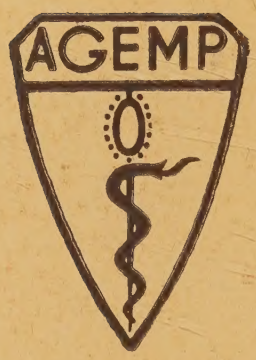
SCHNEIDER J; LANGUILLON J, CLARY J, PICART P, BOISSAN R.H.
Traitement de la lèpre par un sulfamide retard : la Sulfaméthopyrazine.
Med. trop. vol. 20, sept.-Oct. 1960, n° 5, p.543-552.

SCHNEIDER J et Mlle RAYROUX J : Traitement de la lèpre par les Sulfones. Concentration sanguine et élimination urinaire de la DDS et d'un de ses dérivés après injection espacée de suspensions huileuses.
Bull. soc. Path. exot. 1950, 43, 78, 452

SCHNEIDER J, JARDIN Cl, JONCHERE H, RAUD J, TATE J, PRIOLET G, et CHAVAMN P
Essais de nouvelles suspensions aqueuses de DDS pour injections retard dans le traitement de la lèpre. Emploi de la Carboxyméthylcellulose succédanée stable de la gélose.
Médecine tropicale 1959, 19, 1, 1- 16

Syndicats des Médecins du Viêt-Nam : La lèpre au Viêt-Nam.
Bull. du Syndicat des Médecins du Viêt-Nam
n° Spécial, mars 1960

Institut Pasteur du Viêt-Nam. Rapport Annuel 1960



AGEMP
POLYCOPIE
8, rue Dante
PARIS-V•
Téléphone : ODÉon 58-9[illegible]